

**FEHLGEST
EUER**

**TE
HORMONE**

FEHLGESTEUERTE HORMONE

AUTISMUS ALS EXTREMFORM MÄNNLICHEN VERHALTENS?

GUDRUN RAPPOLD

Autismus ist eine schwere Entwicklungsstörung in vielerlei Ausprägungen. Auffällig ist, dass zu meist Männer von der Erkrankung betroffen sind. Wie ist dieser Geschlechtsunterschied zu erklären? Neue molekularbiologische Studien belegen: Das männliche Geschlechtshormon Testosteron beeinflusst Gene, die mit Autismus in einem ursächlichen Zusammenhang stehen.

**“Doctor: Ray! Do you know how much
a square root of 2130 is?
Raymond: 4-6 point 1-5-1-9-2-3-0-4.
(the calculator shows 46.15192304)
Charlie: That’s amazing! He is
amazing! He should work for NASA
or something like that.”**

“Rain Man”, 1988, mit Dustin Hoffman

R

Romane und Filme wie der amerikanische „Rain Man“ mit Dustin Hoffman in der Hauptrolle haben Menschen mit Autismus einem großen Publikum bekannt gemacht. Wissenschaftlich betrachtet handelt es sich dabei um eine ganze Gruppe von klinisch wie genetisch sehr heterogenen Störungen, die heute unter dem Begriff „Autismus-Spektrum-Erkrankungen“ zusammengefasst werden. Etwa ein Prozent der Kinder in der Bevölkerung weist eine solche Erkrankung auf. Erste Anzeichen von Autismus zeigen sich in der Regel bereits vor dem dritten Lebensjahr, sodass die Erkrankung zumeist früh diagnostiziert wird.

Trotz des breiten Spektrums und vieler individueller Unterschiede zeigen autistische Störungen eine Reihe gemeinsamer Merkmale: Die erkrankten Kinder spielen gerne alleine und auf andere Weise; ihr Verhalten weicht früh von dem anderer Kinder ab. Vor allem im sozialen Umgang und in der Kommunikation mit Mitmenschen äußert sich die Entwicklungsstörung, wobei Blickkontakte, Konversation und Beziehungsfähigkeit gleichermaßen betroffen sind. Zu den typischen Merkmalen gehören zudem stereotype, repetitive Verhaltensweisen und ein begrenztes Interessenspektrum sowie eine gestörte Informationsverarbeitung. Folglich fällt es autistischen Menschen schwer, wichtige von unwichtigen Reizen zu unterscheiden und adäquat zu filtern. Und noch eines haben alle autistischen Störungen gemein: Männer sind ungleich häufiger von Autismus betroffen als Frauen.

Mehr Jungen als Mädchen betroffen

Besonders zum Tragen kommt dieser Geschlechtsunterschied bei Personen mit „Asperger-Syndrom“. Dabei handelt es sich um eine eher milde Variante des Autismus, die mit bestimmten Sonderbegabungen einhergeht, etwa einer außergewöhnlichen Fähigkeit zum Kopfrechnen und

besonderen Merkfähigkeit. Das Verhältnis der betroffenen Mädchen zu Jungen beträgt beim Asperger-Syndrom eins zu zwölf. Aber auch schwerere Formen des Autismus, die mit geistigen Einschränkungen verbunden sind, treten bei Männern häufiger auf: Auf eine betroffene Frau kommen vier Männer. Dieser auffällige Unterschied zwischen den Geschlechtern ist bislang noch nicht verstanden – er bietet jedoch einen Ansatz, um die Ursachen der Erkrankung zu erforschen. Mittlerweile liegen dazu erste wissenschaftliche Erkenntnisse vor.

Eine grundsätzliche Frage, die sich in diesem Zusammenhang stellt, lautet: Gibt es überhaupt das „typisch“ männliche oder weibliche Verhalten? Oder werden wir durch kulturelle Einflüsse zu Männern und Frauen gemacht (siehe auch den Beitrag „Der kleine Unterschied – Was macht uns zu Mann oder Frau?“ auf Seite 16)? Trotz aller Erklärungen zu gesellschaftlich-kulturell geprägten Unterschieden: Jungen spielen in der Regel lieber mit Autos und Mädchen lieber mit Puppen. Aus solchen Beobachtungen wurde stark vereinfachend geschlossen, dass Jungen eher systemorientiert und Mädchen eher empathisch sind. Systemorientierte Menschen analysieren eingehende und ausgehende Reize und erfassen rasch die Regeln, die einem System zugrunde liegen. Empathischen Menschen wird zugeschrieben, besonders gut auf die Empfindungen, Gedanken, Emotionen oder Motive anderer Menschen eingehen zu können. Solche Überlegungen liegen der „Extreme Male Brain Theorie“ des britischen Psychologen Simon Baron-Cohen zugrunde, der erstmals im Jahr 1997 postuliert hat, dass es sich beim Autismus um eine extreme Form des normalen männlichen Verhaltens handeln könnte.

Weitere wichtige Fragen, die es zu klären gilt, sind: Wirken sich die neuroanatomischen Unterschiede, die zwischen Frauen und Männern bestehen, auf die Kognition aus? Und wie führen eventuelle kognitive Unterschiede zu den charakteristischen Merkmalen, die bei Menschen mit einer Autismus-Spektrum-Erkrankung zu beobachten sind? Um diese Fragen beantworten zu können, müssen beide Geschlechter getrennt voneinander untersucht werden. Dabei stellt man fest: Männer wie Frauen mit einer Autismus-Spektrum-Erkrankung zeigen in ihrem Verhalten einen leichten Shift, eine Verschiebung, in Richtung „männliches Verhalten“. Untersuchungen belegen, dass die Konzentration männlicher Geschlechtshormone (Androgene) in der Fruchtwasserflüssigkeit von Jungen, die später als Autisten diagnostiziert wurden, deutlich erhöht ist. Dieser Befund stützt die Vorstellung, dass Hormone biologische Risikofaktoren für Autismus-Spektrum-Erkrankungen sein könnten: Die Wirkung einer erhöhten Konzentration an männlichen Hormonen im Mutterleib könnte den Geschlechtsunterschied bei Autismus erklären – und die Theorie vom „Extreme Male Brain“ unterstützen.



PROF. DR. GUDRUN RAPPOLD ist seit 2003 Direktorin des Lehrstuhls für Molekulare Humangenetik an der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg. Ihre wissenschaftliche Laufbahn führte sie zuvor an die Universitäten Konstanz, Heidelberg und Stanford, USA. Weiterhin arbeitete sie als DAAD-Stipendiatin an der MRC Mammalian Genome Unit in Edinburgh, Schottland, und als wissenschaftliche Mitarbeiterin am European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Heidelberg, sowie am Imperial Cancer Research Fund in London, England. Gudrun Rappold beschäftigt sich mit den genetischen Grundlagen von Entwicklungsstörungen des Menschen, insbesondere der Rolle von Transkriptionsfaktoren bei der Gehirnentwicklung, die bei frühkindlichen Entwicklungsstörungen von besonderer Bedeutung sind. Die dabei angewandten Untersuchungen reichen von molekularen Ansätzen in Zellsystemen bis hin zu Verhaltensanalysen in Tiermodellen. Alle Analysen sind auf eine zukünftige klinische Anwendung ausgerichtet.

Kontakt: gudrun.rappold@med.uni-heidelberg.de

Doch auf welche Weise entfalten die Hormone ihre Wirkung? Beeinflusst die höhere Konzentration an männlichen Hormonen Gene, die ursächlich mit Autismus in Zusammenhang gebracht werden, und verändert sie deren Regulation? Diesen Fragen sind wir in unserer Arbeitsgruppe am Institut für Humangenetik der Universität Heidelberg nachgegangen.

Ein Gen namens Foxp1

Wissenschaftliche Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass bereits die Veränderung (Mutation) eines einzigen Gens zum klinischen Bild des Autismus führen kann – es können allerdings bei unterschiedlichen Menschen unterschiedliche Gene betroffen sein. Dieser genetischen Komplexität wird der moderne Sammelbegriff Autismus-Spektrum-Erkrankungen gerecht. Zu einem genaueren Bild darüber, was die gestörten biologischen Prozesse und Verhaltensabläufe verursacht, haben Mausmodelle verholfen, also Untersuchungen an Mäusen, die in ihrem Erbgut die bei Patienten nachgewiesenen Mutationen tragen. Die Tiermodelle lassen sich auch nutzen, um autistische Merkmale wie soziale Defizite und repetitives Verhalten zu untersuchen oder frühe und späte embryonale Stadien sowie erste Stadien nach der Geburt exakt zu analysieren. Die Tiermodelle erlauben es, vielfältigen Fragen nachzugehen – von besonderem Interesse aber ist, ob bestimmte Gene bei männlichen und weiblichen Mäusen unterschiedlich „zum Ausdruck“ kommen: Werden Gene bei Männchen anders als bei Weibchen abgelesen und in Proteine übersetzt? Werden Gene in bestimmten Entwicklungsstadien unterschiedlich reguliert? Gibt es verschiedene Regulationsmechanismen in verschiedenen Gehirnregionen? Wissenschaftlich gesprochen: Bestehen Unterschiede in der „Expression“ bestimmter Gene zwischen den Geschlechtern?

Wir haben dazu Untersuchungen zu mehreren Genen durchgeführt, für die ein ursächlicher Zusammenhang zum Autismus belegt ist. Eines dieser Gene heißt „Foxp1“, ein entwicklungsgeschichtlich wichtiges Gen aus der sogenannten Forkhead-Genfamilie. Unsere Arbeitsgruppe konnte nachweisen, dass Mutationen in diesem Gen zu Autismus führen können. Das nach den Informationen des Fxp1-Gens von der Zelle hergestellte Protein (Fxp1-Protein) wirkt als Transkriptionsfaktor, das heißt, es steuert die Expression von Genen, also das Ablesen der genetischen Informationen, die dann in Protein übersetzt werden. Menschen, deren Fxp1-Gen aufgrund einer Mutation verloren gegangen ist oder sich verändert hat, zeigen charakteristische autistische Defizite mit geistigen und sozialen Einschränkungen. Auch Mäuse, bei denen das Fxp1-Gen mit experimentellen Methoden ausgeschaltet wurde, weisen Entwicklungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten im kognitiven und sozialen Bereich auf. Sie sind beispielsweise hyperaktiv, zeigen ein

“Christopher Boone is fifteen and has Asperger Syndrome. He knows a great deal about math and very little about human beings. He loves lists, patterns, and the truth. He hates being touched. He has never gone further than the end of the road by its own.”

Mark Haddon, in “The Curious Incident of the Dog in the Night-Time”, 2003

repetitives Verhalten und haben kein Interesse an ihren Artgenossen. Im Gehirn dieser Mäuse konnten wir Veränderungen im „Striatum“ feststellen, einer Region im Großhirn, der eine bedeutende Rolle im Zusammenwirken von Motivation, Emotion, Kognition und Bewegungsverhalten zugeschrieben wird. Auch eine veränderte Aktivität des Hippocampus, einer zentralen Schaltstelle des Hirns für sensorische Informationen, konnten wir bei unseren Untersuchungen nachweisen.

Fehlgesteuerte Aktivität

Bei der Untersuchung von nicht genetisch veränderten Mäusemännchen und -weibchen haben wir einen weiteren interessanten Zusammenhang entdeckt: Im Gehirn der männlichen Mausembryonen wurde das *Foxp1*-Gen während eines bestimmten Zeitpunkts vor der Geburt vermehrt exprimiert. Nun wollten wir wissen, ob die Genexpression von männlichen Hormonen beeinflusst wird. Wir untersuchten daraufhin Mäuse, denen auf experimentellem Wege der Rezeptor für das männliche Geschlechtshormon

„Männer sind ungleich häufiger von Autismus betroffen als Frauen. Dies bietet einen Ansatz, um die Ursachen der Erkrankung zu erforschen.“

Testosteron beziehungsweise Dihydrosteron in den Zellen der entsprechenden Hirnareale ausgeschaltet worden war. Dabei zeigte sich, dass die *Foxp1*-Expression bei diesen Tieren in dem kritischen Zeitfenster deutlich niedriger war als bei genetisch nicht veränderten Mäusen.

Dieses Ergebnis legt folgenden Schluss nahe: Es gibt eine von männlichen Geschlechtshormonen abhängige Aktivität der Gene, die zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Hirnentwicklung führt. Fehlsteuerungen dieser hormonellen Regulation und daraus resultierende Hirnveränderungen können soziale und kommunikative Defizite zur Folge haben, wie sie bei Autismus-Spektrum-Erkrankungen zu beobachten sind. Die geschlechtsspezifische Genexpression zu kritischen Zeitpunkten während der Embryonalentwicklung unterstreicht ebenso wie die geschlechtsspezifische Genexpression in bestimmten Gehirnarealen, dass die Gene und ihre Genprodukte an der Bildung eines „männlichen“ beziehungsweise „weiblichen“ Gehirns beteiligt sind. Ein fehlergesteuerter Einfluss der Hormone zu kritischen Zeitfenstern

MISREGULATING HORMONES

AUTISM AS AN EXTREME FORM OF MALE BEHAVIOUR?

GUDRUN RAPPOLD

Autism is a severe development disorder that can take many forms. Scientifically speaking, it comprises an entire range of disorders that are today summarised under the umbrella term “autism spectrum disorders”. Despite their varied nature, autistic disorders have a number of common characteristics: Autism manifests itself mainly in social situations and in the autistic person's communication with other people, especially in terms of eye contact, conversation and relationship building skills. Other symptoms are stereotypical, repetitive behaviour, a limited range of interests and impaired information processing. As a result, autistic people have a hard time distinguishing important from unimportant stimuli and filtering them adequately. And there is another interesting commonality of autistic disorders: They affect men far more often than women. This observation offers an approach to investigating the causes of the disorder.

Scientific studies over the past years have shown that even the mutation of a single gene may lead to clinical symptoms of autism – and that different genes may be affected in different patients. Using mouse models, i.e. examinations of mice that carry the same mutation as autism patients in their genome, we were able to show the following: Male sexual hormones can control the activity of genes that are known to play a role in the development of autism. A misdirected influence of hormones at critical times during embryonic development may be one of the mechanisms causing the condition. We are now using mouse models to investigate various aspects of brain developmental and neuron maturation leading to behavioural problems in the cognitive and social areas. In this way, we hope to better understand the extensive and complex developmental disorders underlying various forms of autism and to find ways of treating them more effectively. ●

PROF. DR GUDRUN RAPPOLD joined Heidelberg University in 2003 as director of the Chair of Molecular Human Genetics at the University's Medical Faculty. Prior to this, her academic career took her to the universities of Constance, Heidelberg and Stanford (USA), to the MRC Mammalian Genome Unit in Edinburgh, Scotland, as a DAAD Fellow and to the European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Heidelberg, and the Imperial Cancer Research Fund in London, England, as a postdoctoral research fellow. Prof. Rappold researches the genetic mechanisms of human developmental disorders, especially the role of transcription factors in early-childhood developmental disorders. Her work ranges from molecular approaches in cell cultures and animal models to clinical applications.

Contact: gudrun.rappold@
med.uni-heidelberg.de

“Men are far more often affected by autism than women. This observation offers an approach to investigating the causes of the disorder.”

während der Embryonalentwicklung ist somit ein möglicher Mechanismus, der zu Autismus führt.

Ein kleiner Ausflug in die Evolution mag vor diesem Hintergrund von zusätzlichem Interesse sein: Ein naher Verwandter des *Foxp1*-Gens ist das Gen *Foxp2*, das beim Menschen eine wichtige Rolle in der Sprachentwicklung spielt. Die Gene *Foxp1* und *Foxp2* werden gemeinsam im menschlichen Striatum exprimiert, wo ihre beiden Proteine Komplexe, sogenannte Heterodimere, bilden. Bei männlichen Singvögeln (Zebrafinken) konnten Studien folgenden Zusammenhang zeigen: Wenn die männlichen Zebrafinken singen, ist die Expression des *Foxp2*-Gens im Striatum der Vögel erhöht. Schon lange ist bekannt, dass der Vogelgesang vom männlichen Hormon Testosteron reguliert wird und der Gesang der Männchen bei unterschiedlichen Vogelarten unmittelbar nach Sonnenaufgang beginnt, da die Hoden Testosteron abhängig vom Licht ausschütten. Der Gesang bei Vögeln ist also eindeutig „Männersache“. Mit anderen Worten: Es zeigt sich ein Geschlechtsunterschied in einem Verhalten (Kommunikation), das aufgrund des höheren Testosteronhormonspiegels bei Männchen zustande kommt und etwas mit den Genen *Foxp1* und *Foxp2* zu tun hat.

Vom Gen zum Verhalten

Männer und Frauen haben eine unterschiedliche Prädisposition für Erkrankungen - Autismus ist hierfür nur ein besonders augenfälliges Beispiel. Die für den Autismus verantwortlichen Gene zu identifizieren, ihre Regulation wie Expression zu analysieren und ihre Funktion zu charakterisieren sind wesentliche Schritte, um das komplexe Spektrum der Autismus-Störungen und ihr Zustandekommen zu verstehen. Hierbei helfen uns die Mausmodelle. Die Untersuchungen an diesen Tieren werden es uns auch weiterhin erlauben, die unterschiedlichen Aspekte der Gehirnentwicklung und des Heranreifens von Nervenzellen bis hin zu Verhaltensaspekten zu ergründen. Unsere Hoffnung ist, auf diese Weise die tief greifenden und komplexen Entwicklungsstörungen bei Autismus-Spektrum-Erkrankungen mit ihren Verhaltensauffälligkeiten im kognitiven und sozialen Bereich besser verstehen und effektiver behandeln zu können. ●

„Bereits die Veränderung eines einzigen Gens mit seinen Auswirkungen auf die Proteinfunktion kann zum klinischen Bild des Autismus führen.“